

Faktenblatt: Vitamin E

August 2023

Methode/ Substanz

Vitamin E ist in Pflanzenölen, Weizenkeimen, Eiern, grünen Gemüsen und Getreide enthalten. Vitamin E wirkt als Antioxidans. Die aktive Form ist ein D-Isomer. Vitamin E kommt in unterschiedlichen Formen vor. Als Maßeinheiten dienen internationale Einheiten (IU) sowie mg. 1 IU natürliches Vitamin E entspricht 0,67 mg D- α -Tocopherol. 1 IU synthetisches Vitamin E entspricht 0,45 mg D- α - Tocopherol.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Harnblasenkarzinom

In einer randomisierten kontrollierten Studie führte die Gabe von 400 IU Vitamin E täglich zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate oberflächlicher Harnblasenkarzinome. Dies galt bei Rauchern wie bei Nichtrauchern (Mazdak, 2012).

Mammakarzinom

In einer bevölkerungsbezogenen prospektiven Kohortenstudie wurden 4877 Frauen im Alter von 20 bis 75 Jahren mit invasivem Brustkrebs etwa 6 Monate nach der Diagnose hinsichtlich ihrer Selbsteinnahme von Mikronährstoffen befragt und durch Verknüpfung mit dem Register für Lebensdaten weiterverfolgt. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren traten 444 Todesfälle und 532 Rezidive auf. Frauen, die Antioxidantien (Vitamin E, Vitamin C, Multivitamine) einnahmen, hatten ein um 18 % verringertes Sterberisiko (HR= 0,82, 95% CI: 0,65-1,02) und ein um 22 % verringertes Rezidivrisiko (HR= 0,78, 95% CI: 0,63-0,95). Der umgekehrte Zusammenhang wurde unabhängig davon festgestellt, ob die Einnahme von Vitaminen gleichzeitig oder nicht gleichzeitig mit einer Chemotherapie erfolgte, war jedoch nur bei Patienten vorhanden, die keine Strahlentherapie erhielten. Die Einnahme von Vitaminzusätzen in den ersten 6 Monaten nach der Brustkrebsdiagnose

kann mit einem geringeren Sterblichkeits- und Rezidivrisiko verbunden sein (Nechuta, 2011).

Wirksamkeit als supportive Therapie

Graft-versus-Host-Erkrankung

Bei 115 Erwachsenen nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation wurde der Zusammenhang zwischen Plasma-Vitamin-E-Spiegeln und akuter Graft-versus-Host-Erkrankung untersucht. Die Vitamin-E-Spiegel vor der Transplantation waren umgekehrt mit einer akuten Graft-versus-Host-Erkrankung Grad II–IV assoziiert (HR 0,68 pro 10 Mikromol/l Anstieg, 95 % CI 0,47–0,98). Patienten mit Werten unter dem Median hatten eine kumulative Inzidenz von akuter Graft-versus-Host-Erkrankung Grad II–IV von 46% (CI: 33–59%) gegenüber 21% (CI: 10–32%) bei Patienten mit Werten über dem Median (Andersen, 2021).

In einer Kohorte von 194 Erwachsenen wurde der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-E-Spiegel im Plasma vor der Transplantation und der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) bei Patienten, die sich einer allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation (allo-HCT) unterzogen, untersucht. Kein Patient hatte einen Vitamin-E-Spiegel unterhalb des normalen Referenzbereichs. Eine akute GvHD des Grades II-IV entwickelte sich bei 33 (17%) Patienten. Dies war nicht mit dem Vitamin E-Spiegel assoziiert (Gjaerde, 2022).

Hautfibrose nach Radiatio

In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach Radiatio die Fibrosierungsrate nach Pentoxiphyllin und Vitamin E vermindert ist. Allerdings ergab sich in der langfristigen Untersuchung in der Verum- wie in der Kontrollgruppe nur eine sehr geringe Inzidenz (Jacobson, 2008).

In dem systematischen Review von Retzlaff (2021) wurde die Studie von Delanian, 2003 besprochen. Die Daten sprechen nicht dafür, dass α -Tocopherol allein eine Wirkung auf die durch die Strahlentherapie induzierte Fibrose hat.

Hitzewallungen

In dem systematischen Review von Retzlaff (2021) wurden in einer Studie (Barton, 1998) hinsichtlich der Häufigkeit oder Schwere der Hitzewallungen zu keinem Zeitpunkt signifikante Gruppenunterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Zu beachten ist auch die relativ hohe Abbruchquote und die schlechte Qualität der Berichte.

Kardiotoxizität

In einem Systematischen Review wurden 12 klinische Studien und 7 systematische Übersichten einbezogen. Die Ergebnisse von Vitamin-E-Studien bzgl. Doxorubicin-induzierter Kardiotoxizität waren kontrovers und nicht schlüssig (Moustafa, 2022).

Nephrotoxizität von Cisplatin

Eine randomisierte placebokontrollierte klinische Studie randomisierte insgesamt 51 Patienten, die mit Cisplatin behandelt wurden, in eine Vitamin-E-Supplementierungsgruppe (400 IE/Tag) (n=26) oder Placebo-Gruppe (n=25). Im Vergleich zu den Ausgangswerten wurde eine signifikante Abnahme der Blutspiegel von Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertem Lipocalin (früher Biomarker für das akute Nierenversagen) und Serumkreatinin in der Vitamin-E-Gruppe beobachtet (p=0,001). Die GFR war in der Vitamin-E-Gruppe nicht reduziert (p=0,001) und Vitamin E wurde im Allgemeinen gut vertragen (Ashrafi, 2020).

Neuropathie

In dem systematischen Review von Retzlaff (2021) wurden 5 Studien eingeschlossen, die signifikante Unterschiede zwischen der α -Tocopherol-Gruppe und der Kontrollgruppe (Argyriou, 2006a, Argyriou, 2006b, Mondal, 2014, Pace, 2003, Pace, 2010) zeigten. Allerdings wiesen diese Studien methodischen Mängel auf.

Im Gegensatz dazu gab es in den vier anderen Studien (Afonseca, 2013, Kottschade, 2011, Salehi, 2015, Shamsaei, 2017) nur geringe oder gar keine Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Eine weitere Metaanalyse umfasste 8 RCTs mit 488 Patienten, die eine Vitamin-E-Supplementierung von 600 mg/Tag erhielten. Sie hatten eine geringere Inzidenz von

chemotherapieinduzierter peripherer Neuropathie (RR 0,31; 95 % CI 0,14–0,65; $p = 0,002$) als die Placebogruppe (Miao, 2021). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in die Metaanalysen fast nur Einzelstudien mit sehr geringer Teilnehmerzahl eingingen und als Parameter für die CIPN allein die Messung der Amplitude am N.suralis herangezogen wurde. Außerdem wurde in Subanalysen die einzige große Studie herausgenommen.

Eine weitere Metaanalyse von 9 randomisierten kontrollierten Studien mit 486 Patienten, untersuchte die Inzidenz von chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie aller Grade, die Inzidenz von schwerer peripherer Neuropathie und die Gesamt-Neuropathie-Scores (TNS). Vitamin E reduzierte signifikant die Inzidenz von peripherer Neuropathie aller Grade (RR 0,55, 95 % CI: 0,36, 0,85, $I^2 = 77,3 \%$, $p = 0,007$) und TNS (Standardmittelwertdifferenz -0,64, 95 % KI: -1,03, -0,25, $I^2 = 42,7 \%$, $p = 0,001$). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse, die nur doppelblind durchgeführte RCTs umfasste, zeigt jedoch, dass Vitamin E die Inzidenz von peripherer Neuropathie aller Grade nicht signifikant reduziert. Darüber hinaus gab es keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz schwerer peripherer Neuropathie zwischen diesen beiden Armen (Chen, 2021).

Orale Mukositis

In dem systematischen Review von Retzlaff (2021) wurde in 4 Studien der Einfluss von α -Tocopherol auf die Entwicklung von Mukositis untersucht (Azizi, 2015, Ferreira, 2004, Ghoreishi, 2007, Wadleigh, 1992). Drei dieser Studien fanden einen signifikanten Effekt zugunsten von α -Tocopherol. Dennoch wiesen die Studien gravierende methodische Mängel auf.

In einem systematischen Review aus randomisierten Studien (6 bei Erwachsenen, 2 bei Kindern) mit Metaanalyse zur topischen Anwendung von Vitamin E konnte für die alleinige Chemotherapie, Strahlentherapie und die kombinierte Radiochemotherapie sowie für die Hochdosistherapie eine signifikante Reduktion der oralen Mukositis gezeigt werden ($p < 0,001$) (Chaitanya, 2017).

In einer prospektiven randomisierten Studie wurde der Einfluss von Pentoxifyllin und Vitamin E auf die Häufigkeit und den Schweregrad einer radiogenen oralen Mukositis

und Dysphagie bei 60 Patienten mit Kopf- und Halskrebs untersucht. 30 Patienten erhielten eine Strahlentherapie ohne und 30 Patienten eine Strahlentherapie mit Pentoxifyllin und Vitamin E. Pentoxifyllin und Vitamin E hatten keinen Einfluss auf die Häufigkeit oder das Auftreten von oraler radiogener Mukositis oder Dysphagie. Nach Adjustierung für das Alter verringerte die Kombination das Auftreten von schwerer oraler Mukositis ($p=0,01$) und Dysphagie ($p=0,012$) und die Dauer der oralen Mukositis und Dysphagie um 5 Wochen ($p=0,002$) bzw. 4 Wochen ($p=0,003$). Auch die Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten ($p=0,002$) und Pausen bei der Strahlentherapie ($p=0,002$) wurde vermindert. Pentoxifyllin und Vitamin E verringerten das Auftreten von Dysgeusie ($p=0,026$) und Müdigkeit ($p=0,026$) ohne Beeinträchtigung der lokoregionalen Kontrolle (Sayed, 2020).

Anmerkung: Es gibt keine Langzeitverläufe aus dieser Studie, die zeigen, ob sich eine erhöhte Rezidivrate entwickelt.

In einer systematischen Suche wurden 20 Studien mit 1941 Patienten eingeschlossen. Einige berichteten von einer signifikanten Verbesserung von Mukositis und peripherer Neuropathie (CIPN), während andere keine Veränderungen in Bezug auf diese Endpunkte fanden (Retzlaff, 2022).

Osteoradionekrose im Kieferbereich

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurde die Wirkung von Pentoxifyllin und Tocopherol auf die Osteoradionekrose im Kieferbereich untersucht. 7 Studien mit insgesamt 211 Patienten wurden eingeschlossen. Bei 126 Patienten kam es zu einer vollständigen Erholung, ohne dass eine weitere Intervention erforderlich war. Bei 60 Patienten ergab sich keine Änderung, 10 waren nicht weiterverfolgt worden und bei 15 kam es zu einem Progress (Kolokythas, 2019).

In einer retrospektiven Datenauswertung aus den Krankenakten von 169 Patienten mit Osteoradionekrose wurde eine Behandlung mit Pentoxifyllin, Tocopherol (PENTO) und Clodronat (PENTOCLO) untersucht. Die medizinische Behandlung führte bei 54,4 % ($n = 92/169$) der Patienten nach durchschnittlich 12,9 Monaten zu einer Abheilung der Osteoradionekrose. PENTOCLO ist PENTO signifikant überlegen ($p = 0,0001$) (Patel, 2021).

25 Patienten mit Osteoradionekrose des Kieferknochens nach Kopf-Hals-Strahlentherapie wurden mit Pentoxifyllin 400 mg + Tocopherol 400 mg dreimal täglich behandelt. 76% (19/25) der Patienten zeigten eine vollständige Schleimhautheilung, wobei 47,3% (9/19) keiner Sequestrektomie unterzogen wurden. Bei denjenigen, die sich einer Sequestrektomie unterzogen, wurde bei 52,7% (10/19) eine vollständige Schleimhautheilung beobachtet (dos Anjos, 2021).

Postoperative Infektionsprophylaxe

In einer randomisierten Studie erhielten 108 Patienten mit kolorektalen Neoplasien entweder subkutane Gaben von Vitamin E-Öl oder nichts. Endpunkte waren Infektionen, Schmerzen und akute Phase Reaktionen. Wundinfektionen fanden sich in 4% vs. 17,6% ($p=0,03$). 24 Stunden nach der Operation war der mittlere Schmerz bei 17,3+/-10,5 mm vs. 31,9+/-18,9 mm ($p<0,001$). Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 6 vs. 8 Tagen ($p<0,001$). Die Zahl der Leukozyten war signifikant niedriger ($p<0,001$) (Alias, 2017).

Xerostomie

Bei Patienten mit Radiojodtherapie wegen Schilddrüsenkarzinom zeigte eine randomisierte Studie einen signifikant protektiven Effekt (Fallahi, 2013).

Interaktionen

Vitamin E ist ein Antioxidans und kann die Wirkung von Chemo- und Strahlentherapie vermindern. In Studien gezeigt wurde dies bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (Bairati, 2006; Ismail, 2010; Meyer, 2007), Zervixkarzinomen (Ismail, 2010) und Mammakarzinomen (Jung, 2019).

Unerwünschte Wirkungen

Bei Männern mit erhöhtem PSA- Wert führt eine Supplementierung mit Vitamin E zu einer erhöhten Inzidenz von Prostatakarzinomen (Meyer, 2005).

Epidemiologische Daten sprechen insbesondere bei gastrointestinalen Tumoren für eine erhöhte Inzidenz und auch Mortalität an Karzinomen (Bjelakovic, 2008) und Mammakarzinomen (Kabat, 2009).

In einer prospektiven Analyse wurden Frauen und Männer aus der Cancer Prevention Study-II Nutrition Kohorte, die zu Beginn (1992 oder 1993) krebsfrei waren und bei denen bis Juni 2015 Darmkrebs diagnostiziert wurde, zu Beginn der Studie, 1997 und danach alle zwei Jahre befragt. Unter den Überlebenden von Darmkrebs gaben 27,5% bzw. 29,4% an, vor bzw. nach der Diagnose Vitamin E eingenommen zu haben. Die Einnahme von Vitamin E vor der Diagnose war mit einem nicht statistisch signifikant erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität (HR 1,08, 95% Konfidenzintervall = 0,96 bis 1,23) und für die nicht kolorektale Krebsmortalität (HR 1,13, 95% Konfidenzintervall = 0,97 bis 1,31) verbunden (Figueiredo, 2022).

In einer krebsspezifischen genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) mit 297 699 Krebsfällen und 304 736 Kontrollen europäischer Abstammung wurde gezeigt, dass zirkulierendes Vitamin E signifikant mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko (Odds Ratios [OR] IVW = 6,23, PIVW = $3,05 \times 10^{-3}$), verbunden ist (Xin, 2022).

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Fazit

Grundsätzlich ist allen Menschen, nicht nur Tumorpatienten, eine gesunde an essentiellen Mikronährstoffen gehaltvolle Ernährung zu empfehlen. Aus wissenschaftlicher Sicht ist vor der Supplementation von Mikronährstoffen eine Laborbestimmung empfehlenswert.

Hinsichtlich einer krebspräventiven Wirkung eines guten Serumspiegels von Vitamin E liegen positive Daten zum Zervixkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, Ösophaguskarzinom, Pankreaskarzinom und Bronchialkarzinom vor. Eine negative Rolle bei der Tumorprävention konnte im Gegensatz zu alpha-Tocopherol für γ -Tocopherol festgestellt werden. Eine Einnahme von Vitamin E Präparaten scheint dagegen zumindest für das Harnblasenkarzinom das Risiko zu erhöhen.

Die Daten hinsichtlich supportiver Therapieansätze sind heterogen in Bezug auf die Chemotherapie-assoziierte Polyneuropathie, Neurotoxizität oder der akuten therapieinduzierten oralen Mukositis.

Problematisch ist, dass Antioxidantien die Wirksamkeit von Tumortherapien vermindern können, sodass eine Einnahme von Supplementen während laufender Tumortherapien, insbesondere Chemo- und Strahlentherapie nicht empfehlenswert ist. Keine der Studien hatte eine entsprechend lange Nachbeobachtung, um diese Sorgen zu entkräftigen.

Literatur

1. Alias D, Ruiz-Tovar J, Moreno A, Manso B, Diaz G, Duran M et al. Effect of Subcutaneous Sterile Vitamin E Ointment on Incisional Surgical Site Infection after Elective Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017; 18(3): 287-292.
2. Andersen NS, Friis LS, Kornblit B, Petersen SL, Schjodt I, Gjaerde LK et al. Vitamin E and acute graft-versus-host disease after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *European Journal of Haematology*. 2021; 106(3): 417-424.
3. Ashrafi F, Tabiei MN, Mousavi S, Nematbakhsh M, Sotoodehnasab P, Janbabaei G. Does vitamin E mitigate cisplatin-induced nephrotoxicity in cancer patients: Results from a randomized placebo-controlled clinical trial. *Middle East Journal of Cancer*. 2020; 11(2): 174-184.
4. Bairati I, Meyer F, Jobin E, Gelinias M, Fortin A, Nabid A et al. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients. *Int J Cancer*. 2006; 119(9): 2221-2224.
5. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (3): Cd004183.
6. Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Babu DBG, Kumari CS, Lakshmi MA, Palat G et al. Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral Mucositis Induced by Cancer Chemo/Radiotherapy- A Meta-analysis. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(5): Ze06-ze09.
7. Chen J, Shan H, Yang W, Zhang J, Dai H, Ye Z. Vitamin E for the Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 684550.

8. dos Anjos RS, de Padua Walfrido GN, de Hollanda Valente RO, Gueiros LA, Carvalho AAT, Leao JC et al. Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws- a case series. *Supportive Care in Cancer*. 2021; 29(6): 3311-3317.
9. Fallahi B, Beiki D, Abedi SM, Saghari M, Fard-Esfahani A, Akhzari F et al. Does vitamin E protect salivary glands from I-131 radiation damage in patients with thyroid cancer? *Nucl Med Commun*. 2013; 34(8): 777-786.
10. Figueiredo JC, Guintier MA, Newton CC, McCullough ML, Um CY, Patel AV et al. The Associations of Multivitamin and Antioxidant Use With Mortality Among Women and Men Diagnosed With Colorectal Cancer. *JNCI cancer spectrum*. 2022; 6(4).
11. Gjaerde LK, Ostrowski SR, Jorgensen NR, Schierbeck F, Andersen NS, Friis LS et al. Pre-transplantation vitamin E levels and acute graft-versus-host disease after non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant immunology*. 2022; 74: 101650.
12. Ismail MS, Amer AS, Wahba O, Shalby H, Arian F. Effect of antioxidants on markers of apoptosis in postoperative radiotherapy of cancer cervix. *Gulf J Oncolog*. 2010; (7): 8-13.
13. Jacobson GM. A randomized trial of pentoxifylline and vitamin E versus standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter (TCM). *Journal of clinical oncology*. 2008; 26(15_suppl): 597-597.
14. Jung AY, Cai X, Thoene K, Obi N, Jaskulski S, Behrens S et al. Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109(1): 69-78.
15. Kabat GC, Kim M, Adams-Campbell LL, Caan BJ, Chlebowski RT, Neuhaus ML et al. Longitudinal study of serum carotenoid, retinol, and tocopherol concentrations in relation to breast cancer risk among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(1): 162-169.
16. Kolokythas A, Rasmussen J, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 48(2): 173-180.

17. Mazdak H, Zia H. Vitamin e reduces superficial bladder cancer recurrence: a randomized controlled trial. *Int J Prev Med.* 2012; 3(2): 110-115.
18. Meyer F, Bairati I, Jobin E, Gelinas M, Fortin A, Nabid A et al. Acute adverse effects of radiation therapy and local recurrence in relation to dietary and plasma beta carotene and alpha tocopherol in head and neck cancer patients. *Nutr Cancer.* 2007; 59(1): 29-35.
19. Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegle P, Bertrais S et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer.* 2005; 116(2): 182-186.
20. Miao H, Li R, Chen D, Hu J, Chen Y, Wen Z et al. Protective Effects of Vitamin e on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2021; 77(3): 127-137.
21. Moustafa I, Saka S, Viljoen M, Oosthuizen F. Vitamin E and levocarnitine as prophylaxis against doxorubicin-induced cardio toxicity in the adult cancer patient: A review. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners.* 2022; 28(6): 1388-1399.
22. Nechuta S, Lu W, Chen Z, Zheng Y, Gu K, Cai H et al. Vitamin supplement use during breast cancer treatment and survival: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2011; 20(2): 262-271.
23. Patel S, Patel N, Sassoon I, Patel V. The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in the management of osteoradionecrosis of the jaws. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2021; 156: 209-216.
24. Retzlaff D, Dörfler J, Kutschan S, Freuding M, Büntzel J, Hübner J. The Vitamin E Isoform α -Tocopherol is Not Effective as a Complementary Treatment in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Nutrition & Cancer.* 2022; 74(7): 2313-2336.
25. Retzlaff D, Dorfler J, Kutschan S, Freuding M, Hubner J, Buntzel J. The Vitamin E Isoform alpha-Tocopherol is Not Effective as a Complementary Treatment in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Nutr Cancer.* 2021.
26. Sayed R, El Wakeel L, Saad AS, Kelany M, El-Hamamsy M. Pentoxifylline and vitamin E reduce the severity of radiotherapy-induced oral mucositis and

dysphagia in head and neck cancer patients: a randomized, controlled study. *Medical Oncology*. 2020; 37(1): 8.

27. Xin J, Jiang X, Ben S, Yuan Q, Su L, Zhang Z et al. Association between circulating vitamin E and ten common cancers: evidence from large-scale Mendelian randomization analysis and a longitudinal cohort study. *BMC medicine*. 2022; 20(1): 168.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.